

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(51)

Int. Cl.:

C 07 d

A 61 k

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



(52)

Deutsche Kl.:

12 p - 9

30 h - 2/36

(10)

(11)

Offenlegungsschrift 1 445 186

(21)

Aktenzeichen: P 14 45 186.6 (W 30 811)

(22)

Anmeldetag: 2. Oktober 1961

(43)

Offenlegungstag: 24. Oktober 1968

Ausstellungspriorität: —

(30)

Unionspriorität

(32)

Datum:

14. 10. 60 3. 3. 61 14. 3. 61 20. 6. 61 4. 4. 61 28. 4. 61

(33)

Land:

Schweiz Schweiz Schweiz Schweiz Schweiz Schweiz

(31)

Aktenzeichen:

11547-60 2617-61 3059-61 7201-61 3919-61 4966-61

(54)

Bezeichnung:

Mehrbasische Verbindungen

(61)

Zusatz zu: —

(62)

Ausscheidung aus: —

(71)

Anmelder:

Dr. A. Wander AG, Bern

Vertreter:

Köhler, Dr. phil. Dr. rer. pol. Kurt, Patentanwalt, 8000 München

(72)

Als Erfinder benannt:

Hirt, Dr. Rudolf, Muri bei Bern; Fischer, Dr. Rudolf, Kehrsatz/BE (Schweiz)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 24. 1. 1968

16.7.1968

Patentanmeldung 1 14 45 186.6

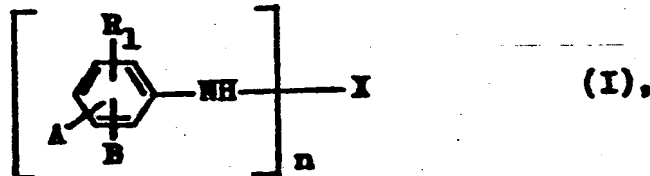
1445186

Dr. A. Wander AG

Bern (Schweiz)

Mehrbasische Verbindungen

Gegenstand der Erfindung sind mehrbasische Verbindungen gemäss Formel I:



Salze davon sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. In Formel I bedeutet R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino oder Acetaminogruppe oder eine 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercapto-Gruppe. A ist eine direkt oder über ein Zwischenglied ---NH--- , $\text{---CH}_2\text{---}$ oder ---NH---CO---

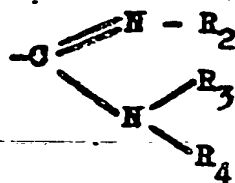
Fall 170

809805/1087

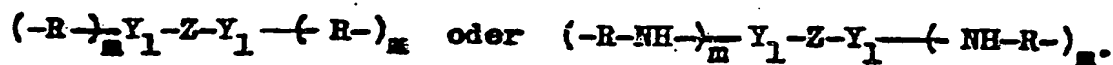
Neue Unterlagen (Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 Satz 3 des Änderungsges. v. 4. 2. 196,

1445186

(wobei A am Stickstoff li gt) mit dem Kern verknüpfte Gruppe



in welcher R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Pyridyl- oder Pyrimidylgruppen, gerade oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Hydroxyalkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen oder gerade oder verzweigte Phenylalkylgruppen mit höchstens 10 C-Atomen bedeuten, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkylgruppen eine Methylen-Gruppe ausser derjenigen in α -Stellung zum Stickstoff ersetzt sein kann durch -O-, -S-, -NH- oder -N(niedriges Alkyl)-; oder in welcher R_2 und R_3 gemeinsam eine Äthylen- oder Propylen-Gruppe darstellen, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, welche auch gemeinsam einen Ring bilden können; und in welcher R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet. B hat eine der Bedeutungen von A oder von R_1 ; n ist eine ganze Zahl von 2 bis 4. X ist eine Gruppe -R-, -R-R-,



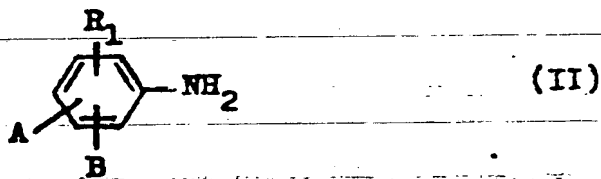
Hierbei bedeutet R eine Gruppe -CO- oder -CS-. Y hat eine der Bedeutungen von Y_1 , Y_2 , Y_3 sowie der Kombinationen $-Y_1-Y_3-$, $-Y_1-Y_3-Y_1-$ und $-Y_3-Y_1-Y_3-$, wobei Y_1 eine ein- oder zweikernige aromatische Gruppe, die gegebenenfalls durch R_5 und R_6 substituiert ist; Y_2 einen 5-gliedrigen heterocyclischen Ring mit einem O-, S- oder N-Atom als Heteroatom oder einen 6-gliedrigen, gegebenenfalls mit Benzol kondensierten heterocyclischen Ring mit 1 oder 2 N-Atomen als Heteroatom, zum Beispiel Furan,

1445186

Thi phen, Pyrrol, Pyridin, Diasine, Chinolin- Chin xalin, Pthalasin und dergleichen; und Y_3 eine Gruppe $-C\equiv C-$ oder $-NH-OH-$ bedeuten. Z ist eine Gruppe $-N=N-$, $-NH-R-NH-$, $-NH-R-Y-R-NH-$, $-NH-R-NH-Y-NH-R-NH-$, $-NH-R-(CH_2)_p-R-NH-$ oder $-NH-R-NH-(CH_2)_p-NH-R-NH-$, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 8 bedeutet, und m ist 1 oder 2. R_5 und R_6 sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff- oder Halogenatome, Tri-fluormethyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Nitro-, Carboxyl-, Acetyl- oder Carbonsäureamidgruppen, oder schliesslich Alkyl-, Alkoxy-, Acyloxy-, Alkylmercapto-, Alkylamino-, Acylamino- oder Carbonsäureestergruppen mit höchstens 3 untereinander direkt verknüpften C-Atomen. Verbindungen, in welchen X $-CO-$ bedeutet und gleichzeitig alle drei Reste R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoffatome sind, sollen ausgeschlossen sein.

Alle genannten Verbindungen enthalten mindestens eine Amid- oder Thioamidgruppe ($-NH-CO-$, $-NH-CS-$) und/oder mindestens eine Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppe ($-NH-CO-NH-$, $-NH-CS-NH-$) und lassen sich dementsprechend nach aus der Peptidchemie beziehungsweise für die Herstellung von Harnstoffen und Thioharnstoffen an sich bekannten Verfahren aus entsprechenden Ausgangsstoffen herstellen.

So erhält man Verbindungen mit mindestens zwei symmetrisch angeordneten Amid- beziehungsweise Thioamidgruppen, indem man ein Amin der Formel II:



mit einer mehrbasischen Säure der Formel III:

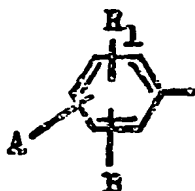


beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat ein r solchen, zum Beispiel mit einem Säurehalogenid, einem gemischt n

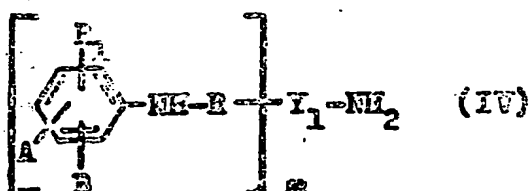
BAD ORIGINAL

1445186

Säureanhydrid, wie das Anhydrid der Ameisensäure, oder mit einem Ester der Säure, insbesondere einem aktivierten Ester, wie Cyanoethylester, umsetzt. Verwendet man dabei an Stelle eines einheitlichen Amins (II) ein Gemisch aus verschiedenartigen Aminen, so erhält man unsymmetrische Verbindungen mit verschiedenartigen Gruppen



In analoger Weise lassen sich diejenigen Produkte, in welchen eine Gruppe Z in der Bedeutung von -NH-R-Y-R-NH- oder -NH-R-(CH₂)_p-R-NH- auftritt, auch durch Umsetzen von ein oder zwei Aminen der Formeln IV oder V:



mit einer Dicarbonsäure oder Thiodicarbonsäure der Formel VI oder VII:



beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Säure, zum Beispiel einem Säurehalogenid, einem gemischten Säureanhydrid oder einem vorzugsweise aktivierten Ester, herstellen.

Die Umsetzung des Amins mit der Säure beziehungsweise dem reaktionsfähigen Säurederivat erfolgt zweckmässig in der Weise, dass man das Amin oder ein Salz desselben in einem nichtwässrigen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Pyridin, bei Zimmertemperatur mit dem Säurehalogenid versetzt. Eine andere

BAD ORIGINAL

geeignete Ausführungsweise besteht darin, dass man eine wässrige Lösung des Amins, beziehungsweise eines Salzes davon, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, zum Beispiel Natriumacetat, Soda, Natriumhydroxyd, Pyridin oder dergleichen, mit einer Lösung des Säurehalogenids in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Benzol, kräftig rührt. Zur Reinigung ist es zweckmässig, beispielsweise das erhaltene Hydrochlorid in die Base zu verwandeln, aus dieser das wasserlösliche Formiat oder Acetat zu bilden und aus der wässrigen Lösung gegebenenfalls durch Zusatz von Chlorionen wieder das Hydrochlorid auszufällen.

Verbindungen gemäss Formel I mit Thioamidgruppen können ferner aus den entsprechenden Amidverbindungen gewonnen werden, zum Beispiel durch Kochen der letzteren mit Phosphorpentasulfid in Pyridin oder Xylol.

Die Verbindungen gemäss Formel I mit einer oder mehreren Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppen erhält man, indem man entweder zwei passende Amine, von denen jedes einen der beiden über die Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppe zu verknüpfenden Reste trägt, mit Kohlensäure beziehungsweise einem reaktionsfähigen Kohlensäurederivat, wie Phosgen, oder mit einer entsprechenden Thioverbindung, insbesondere Thiophosgen, oder auch mit Schwefelkohlenstoff umsetzt, oder indem man ein Amin, welches den einen der über die Harnstoff- beziehungsweise Thioharnstoffgruppe zu verknüpfenden Reste trägt, mit einem Isocyanat beziehungsweise Isothiocyanat, das den andern Rest trägt, umsetzt.

Praktisch wird man die Methode mit Phosgen, Thiophosgen oder andern reaktionsfähigen Kohlensäurederivaten hauptsächlich zur Verknüpfung gleichartiger Amine anwenden, d.h. dann, wenn sich die entstehende Harnstoff- beziehungsweise Thioharnstoffgruppe im Zentrum eines spiegelsymmetrischen Moleküls befinden

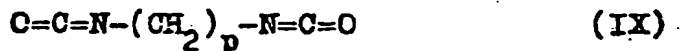
1445186

11 (insb. besondere Produkt mit $X = R$ oder $Z = -NH-R-NH-$).
Bei Verwendung ungleichartiger Amine erhält man nach diesem Verfahren Substanzgemische, aus welchen gegebenenfalls das gewünschte Produkt isoliert werden muss. Die Durchführung dieses Verfahrens erfolgt in analoger Weise wie bei der Umsetzung von Aminen mit Dicarbonsäurederivaten.

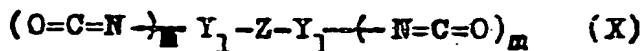
Die Isocyanat- beziehungsweise Isothiocyanatmethode kommt vor allem zur Verknüpfung ungleichartiger Reste über Harnstoff- beziehungsweise Thioharnstoffgruppen in Frage und wird, soweit im Molekül mehrere solche Gruppen in spiegelsymmetrischer Anordnung auftreten, vorzugsweise unter Verwendung von Di- oder Tetraisocyanaten beziehungsweise -isothiocyanaten oder von Di- oder Tetraaminen durchgeführt. So erhält man Verbindungen gemäss Formel I, indem man ein Diisocyanat der Formel VIII:



mit einem oder zwei Aminen der Formeln II, IV oder V, ein Diisocyanat der Formel IX:



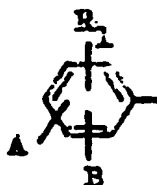
mit einem oder zwei Aminen der Formeln IV oder V, oder ein Di- oder Tetraisocyanat der Formel X:



mit einem oder mehreren Aminen der Formel II umgesetzt. Zum gleichen Ergebnis kommt man, wenn man in den obigen Formeln VIII, IX und X die Isocyanatgruppen ($-N=C=O$) durch Aminogruppen ($-NH_2$), und gleichzeitig in den Formeln II, IV und V die Aminogruppe durch die Isocyanatgruppe ersetzt. Das für die Isocyanate G sagt gilt in analoger Weise für die nt-

1445186

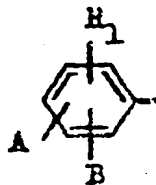
sprechenden Thioverbindungen. Dabei erhält man bei Verwendung einheitlicher Monoamine, Monoisocyanate und Monoisothiocyanate ein einheitliches, symmetrisches Produkt, während nicht einheitliche Monoamine, Monoisocyanate oder Monoisothiocyanate Substanzgemische liefern, die Verbindungen gemäß Formel I mit ungleichartigen Gruppen



enthalten.

Die an sich bekannte Umsetzung von Aminen mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten, bei welcher anstatt von den freien Aminen auch von deren Salzen oder reaktionsfähigen Derivaten ausgegangen werden kann, wird zweckmäßig in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylformamid oder Pyridin, unter Erwärmen durchgeführt.

Verbindungen gemäß Formel I können auch in der Weise erhalten werden, dass man in den oben beschriebenen Reaktionen solche Ausgangsstoffe verwendet, welche an Stelle der basischen Reste



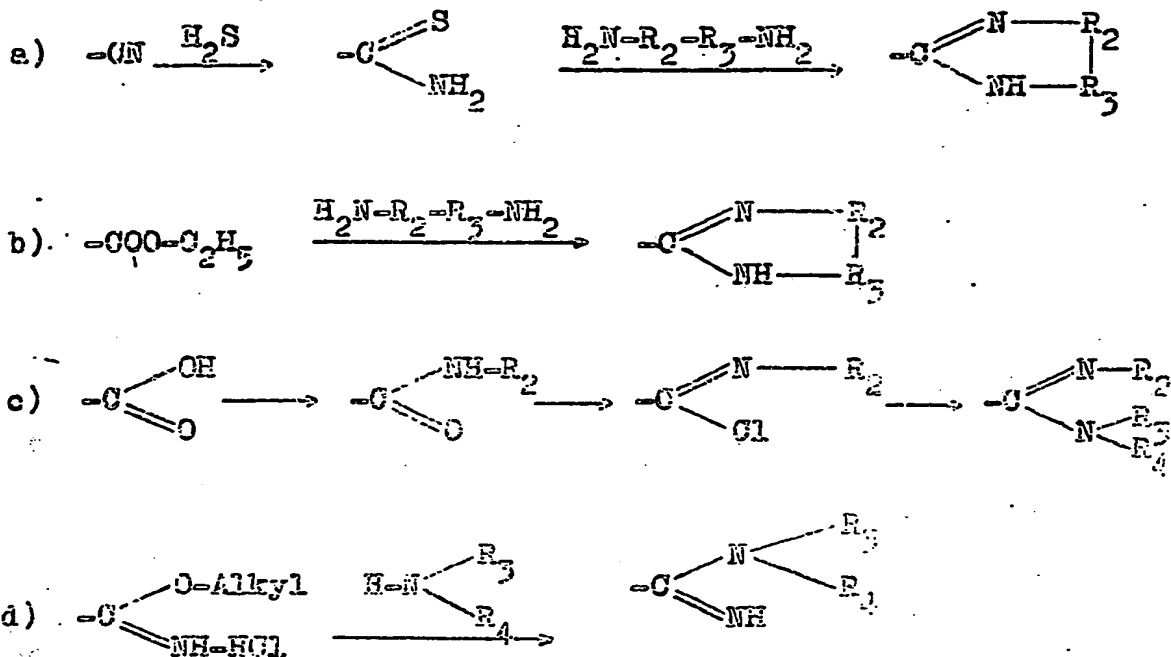
Reste



aufweisen, worin A_1 und A_2 Gruppen bedeuten, welche in die Gruppen A beziehungsweise B übergeführt werden können, und

— — — — —
BAD ORIGINAL

dass man diese Gruppen A_1 und B_1 nachträglich in A beziehungsweise B überführt. Die Gruppen A_1 und B_1 können beispielsweise Nitril-, Carboxyl-, Carbonsäureester- oder Iminäthergruppen sein, welche sich in an sich bekannter Weise in die Gruppen A und B überführen lassen, zum Beispiel auf folgenden Wegen:



Die Verbindungen entsprechend Formel I können als freie Basen oder in Form ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Säuren gewonnen werden. Als Salze der Basen gemäss Formel I seien diejenigen der Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Weinsäure, Maleinsäure, Oxalsäure, Citronensäure, Salicylsäure und dergleichen erwähnt. Durch besonders gute Löslichkeit zeichnen sich die Salze von Hydroxycarbonsäuren, Ketocarbonsäuren und Aminocarbonsäuren aus, insbesondere die Salze der Glykolsäure, Milchsäure, Zuckersäure, Schleimsäure, Ascorbinsäure, Heptagluconsäure, Galactosidogluconsäure, Galactosido-heptagluconsäure, Lävulinsäure und der Glutaminsäure.

Die Herstellung löslicher Salze erfolgt zweckmässig, indem man die mehrbasische Verbindung in Wasser aufschlämmt und die zur Neutralisation erforderliche Menge der gewünschten Säure zusetzt, wobei die Base in Lösung geht. Gewünschtenfalls kann man das Salz durch Eindampfen oder Acetonzusatz in fester Form gewinnen. Die erhaltenen löslichen Salze ergeben haltbare, sterilisierbare Lösungen, die sich für Injektionszwecke eignen. Die Lösungen können auch weitere Substanzen enthalten, doch ist zu beachten, dass diese keine Fällungsmittel sein dürfen. So ist zur Herstellung isotonischer Lösungen Kochsalz nicht verwendbar, wenn das Chlorion die mehrbasische Verbindung ausfällen würde; in solchen Fällen eignet sich für diesen Zweck z.B. Glucose.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen mehrbasischen Verbindungen und ihre Salze sind neue Verbindungen. Sie besitzen pharmakologische Wirkung und eignen sich vor allem als Chemotherapeutika und zur Krebsbekämpfung, insbesondere zur Bekämpfung der Leukämie. Chemotherapeutisch kommen die erfindungsgemässen Produkte insbesondere als Tuberkulostatika sowie zur Bekämpfung von Trypanosomen und Babesienenerkrankung in Betracht. Ausserdem können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer, insbesondere pharmakologisch wirksamer Verbindungen benutzt werden.

Die antileukämische Wirkung wird bei der durch Uebertragung von Krebszellen künstlich leukämisch gemachten Maus mit Wirkstoffmengen von etwa 1 bis 500 mg/kg/Tag erzielt und äussert sich in einer Verlängerung der Ueberlebenszeit gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. Die Ueberlebenszeit der Kontrolltiere zu 100% gesetzt, beträgt die Ueberlebenszeit zum Beispiel bei täglicher Verabreichung von 25 mg/kg des Produkts gemäss dem nachfolgenden Beispiel 1 (Hydrochlorid) 330%, von 5,5 mg/kg des Produkts gemäss Beispiel 20 250%, oder von 20 mg/kg des Produktes gemäss Beispiel 22 400%. Der Wirkstoff

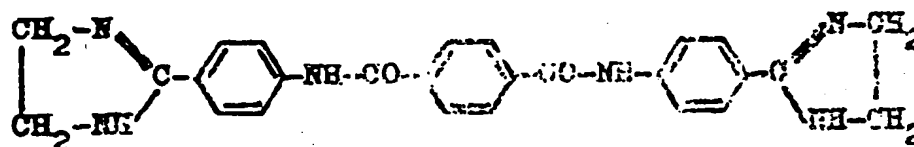
1445186

wird in geg benenfalls isotonisch gemachter wässriger Lösung beziehungsweise Suspension i.v. oder i.p. gespritzt. Zur Bekämpfung anderer Krebsarten sowie für allgemein chemotherapeutische Zwecke, insbesondere zur Tuberkulosebekämpfung, eignen sich auch andere Arzneiformen und Applikationsweisen. Zum Beispiel können Carcinome, Sarcome oder Tuberkuloseherde lokal behandelt werden, wobei eine Depotwirkung auftreten kann. Neben Lösungen beziehungsweise Suspensionen kommen für solche Zwecke auch pulver- oder salbenförmige Präparate in Frage, die ausser dem Wirkstoff die üblichen Hilfsstoffe enthalten.

Die Verbindungen der Beispiele 1, 5, 21, 22, 58, 78, 139, 171, 178 und 271 sind äusserst stark trypanocid wirksam. Die Verbindung gemäss Beispiel 14 ist ausserordentlich wirksam gegen Babesien.

Beispiel 1

6,0 g p-Imidazolino-anilin-Dihydrochlorid in einem Gemisch aus 80 ml Dimethylformamid und 10 ml absolutem Pyridin werden mit 2,3 g Terephthalsäurechlorid vermisch. Aus der homogenen Lösung beginnt sich das Kondensationsprodukt sofort abzuscheiden. Nach vierstündigem Stehenlassen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und setzt konzentrierte Natronlauge zu, um bei der Reaktion freigewordene Salzsäure zu binden. Die erhaltene organische Base mit der Formel



abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Sie fällt in einer Menge von 2,6 g mit einem Schmelzpunkt $>350^{\circ}\text{C}$ an.

Durch Lösen der Base in verdünnter Essigsäure, Erhitzen mit Kohle und Zugabe von verdünnter Salzsäure erhält man das Hydrochlorid, welches abgenutscht wird und nach dem Waschen mit Wasser und Aceton und Trocknen am Vakuum in einer Menge von 2,7 g mit einem Schmelzpunkt $>400^{\circ}\text{C}$ vorliegt.

Beispiel 2

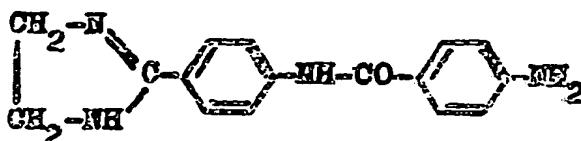
Man löst 16,0 g p-Imidazolino-anilin in verdünnter Essigsäure, versetzt mit 40 ml 50%iger Natriumacetatlösung und lässt unter kräftigem Rühren bei Zimmertemperatur eine benzolische Lösung von 10,1 g Terephthalsäurechlorid Zutropfen. Nach Entfernen des Benzols am Vakuum setzt man die Base in der Hitze durch Zusatz von Natronlauge frei. Die erhaltene Base wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Sie ist identisch mit der gemäß Beispiel 1 hergestellten Base. Bei

1445186

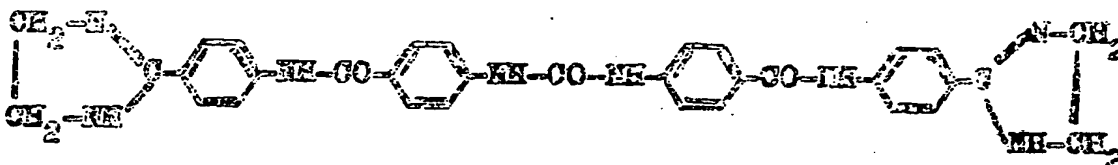
gleicher Weise Behandlung wie in Beispiel 1 liefert sie 10,2 g Dihydrochlorid.

Beispiel 3

12 g des Kondensationsproduktes aus p-Isidazolin-anilin und p-Amino-benzoesäure der Formel



in Form des Acetates worden in 100 ml Diäthylformamid gelöst. Nach Zugabe von 50 g Natriumacetat leitet man unter Rühren Phosgen ein, bis die Dinne-Reaktion negativ wird. Die gebildete basische Verbindung der Formel



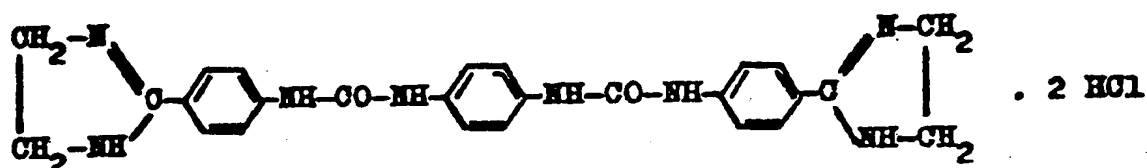
wird durch Zusatz von Natronlauge freigesetzt, abgemutscht und mit Wasser gewaschen.

Die Base wird in 50%igen Äthanol unter Zusatz der erforderlichen Menge Eisessig gelöst. Nach Klären der Lösung mit Kohle versetzt man mit äthanolischer Salzsäure, wobei sich das Dihydrochlorid der Base abscheidet, welches abgemutscht, mit Äthanol gewaschen und am Vakuum getrocknet wird. Es schmilzt in einer Menge von 7,0 g mit einem Schmelzpunkt von 360°C (Zersetzung) an.

Beispiel 4

4,36 g p-Phenylen-diisocyanat (0,03 Mol) und 14,04 g p-Isidazolin-anilin-Dihydrochlorid (0,06 Mol) werden in einem Gemisch aus 70 ml Diäthylformamid und 20 ml absoluten Pyridin

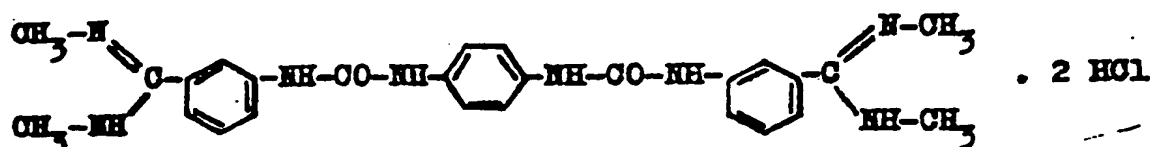
rhitzt. Während kurzer Zeit tritt völlige Auflösung ein, dann erscheint ein kristalliner Niederschlag. Dieser wird abgenutscht, mit Dimethylformamid und Alkohol gewaschen, in konzentrierter Ammoniaklösung suspendiert und während 4 Stunden stehen gelassen. Die freie Base wird abgenutscht und in heisser verdünnter Essigsäure gelöst. Auf Zusatz von Kochsalzlösung scheidet sich sofort das Dihydrochlorid der Formel



ab, welches abfiltriert, fünfmal mit Wasser gewaschen und am Vakuum getrocknet wird. Die Ausbeute beträgt 12,0 g, entsprechend 75% der Theorie. Das Produkt schmilzt bei 325°C unter Zersetzung.

Beispiel 5

2,0 g p-Phenylen-diisocyanat und 8,0 g m-(N,N'-Dimethylamidino)-anilin-Dihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 40 ml Dimethylformamid und 10 ml absolutem Pyridin unter Schütteln gelöst, dann während einer Stunde auf dem Dampfbad erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Hierauf filtriert man und versetzt das Filtrat mit 15%iger Salzsäure. Es bildet sich ein Niederschlag, welcher abgenutscht, dreimal mit verdünnter Salzsäure und zweimal mit Aether gewaschen und am Vakuum getrocknet wird. Man erhält 6,8 g des Dihydrochlorides der Formel



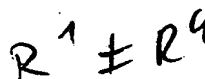
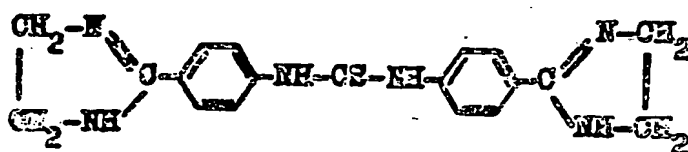
von Schmelzpunkt 265°C (Zersetzung).

BAD ORIGINAL

1445186

Beispiel 6

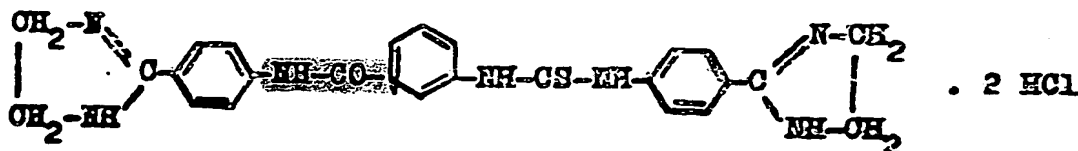
32 g p-Aminophenylimidazolin werden in 500 ml Aceton-Wasser (1:1) gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren tropfenweise mit 7,5 ml Thiophosgen versetzt. Nach weiterem Rühren während 1,5 Stunden nutsche man den erhaltenen gelben Niederschlag ab. Das noch feuchte Produkt wird in 200 ml heissem Wasser gelöst, klar filtriert und in der Wärme mit 2-n Soda-lösung im Ueberschuss versetzt. Man lässt abkühlen, nutsche das Produkt ab und wäscht mit Wasser. Man erhält so 15 g eines gelben Produktes der Formel



mit dem Schmelzpunkt 175-175°C.

Beispiel 7

20 g p-Aminophenylimidazolin-Dihydrochlorid, suspendiert in einer Mischung aus 100 ml absolutem Pyridin und 100 ml Dimethylformamid, werden mit 10 g Phenylisothiocyanat-3-carbon-säurechlorid versetzt und nach Abklingen der Reaktion 2 Stunden lang auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen nutsche man ab, löst das noch feuchte Produkt in 300 ml heissem Wasser, filtriert klar, versetzt mit etwas 2-n Salzsäure, lässt erkalten und filtriert. Nach dem Trocknen erhält man 13,5 g schwach gelbes Produkt der Formel



. 2 HCl

mit dem Schmelzpunkt 275-280°C.

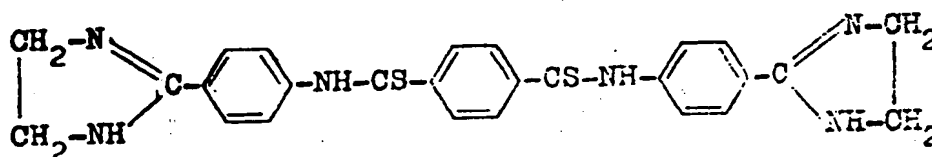
ZAD ORIGINAL

- 15 -

1445186

Beispiel 1.8

10 g 4',4"-Bis-(imidazoliny-2)-terephthalanilid-Dihydrochlorid, suspendiert in 130 ml absolutem Pyridin, werden mit 9 g Phosphorpentasulfid 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird auf Eiswasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Das pulverige, gelbe Produkt wird abgenutscht, mit heissem Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 8,5 g Monophosphat der Dithioverbindung der Formel

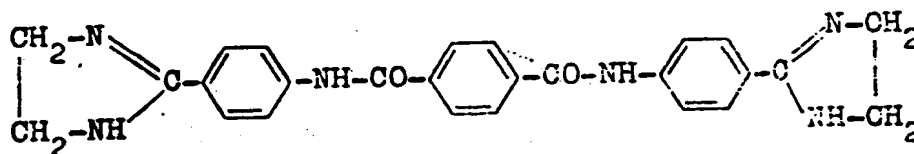


mit dem Schmelzpunkt 330°C (Zersetzung).

Durch Verreiben mit kalter, 2-n Natronlauge wird daraus die freie Base erhalten.

Beispiel 9

5 g einer Verbindung der Formel



werden in 100 ml Wasser aufgerührt. Dazu gibt man Lävulinsäure in 10%igem Ueberschuss. Unter Rühren und leichtem Erwärmen geht die Base vollständig in Lösung. Nach Stehenlassen während 8 Stunden wird die Lösung klar filtriert. Auf Zusatz von Aceton erhält man das feste Lävulinat, welches sich ohne bestimmten Schmelzpunkt bei 300°C zu zersetzen beginnt.

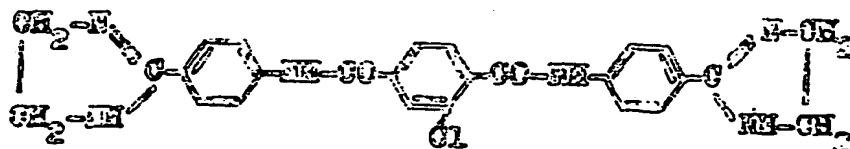
BAD ORIGINAL

809805/1087

1445186

Beispiel 10

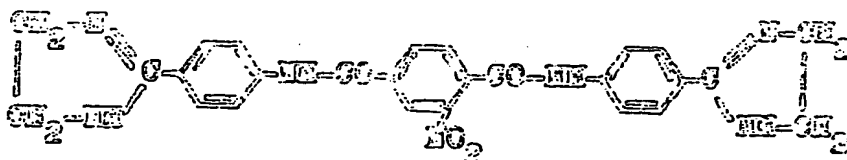
3 g einer Verbindung der Formel



wurden in 60 ml Wasser aufgeführt. Durch Zusatz der doppelt äquivalenten Menge Milchsäure erhält man eine klare und haltbare Lösung des milchsauren Salzes. Die Lösung wird mit Glucose isotonisch gemacht und eignet sich für Injektionszwecke.

Beispiel 11

3 g einer Verbindung der Formel

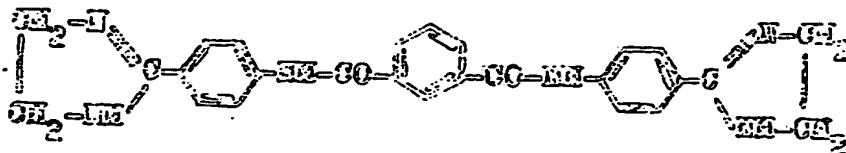


wurden in 60 ml Wasser aufgeführt. Durch Zusatz von Glykolsäure in 10%igen Überschuss erhält man eine klare und haltbare Lösung in der für Injektionszwecke geeigneten Konzentration. Auf Zusatz von Isopropylalcohol schiedet sich das feste Glykolat aus, welches sich ohne bestimmten Schmelzpunkt bei 300°C zu zersetzen beginnt.

Beispiel 12

4 g einer Verbindung der Formel

ORIGINAL



1445186

werden in 80 ml Wasser aufgeführt. Durch Zusatz der doppelt Äquimolaren Menge Glutaminsäure erhält man eine klare und haltbare Lösung in der für Injektionszwecke geeigneten Konzentration.


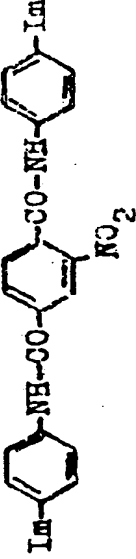
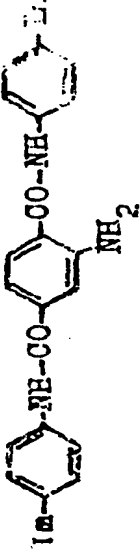
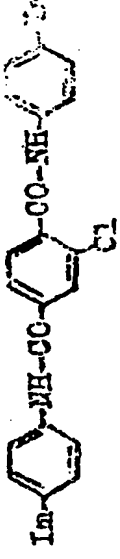
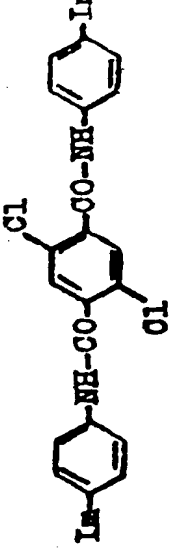
Bei gleichem Vorgehen wie in den bisherigen Beispielen erhält man ferner die in der nachfolgenden Tabelle I angegebenen Produkte.

809805/1087

Bei- spiel	herge- stellt gemäß Beisp.	Produkt	$\left\{ \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right\} \text{C} =$	Sm. * unter Zersetzung
13	3			Dihydrochlorid 360° C *
14	3			Dihydrochlorid 370° C
15	3			Dihydrochlorid 370° C
16	3			Tetrahydrochlorid 320° C *
17	3			Tetrahydrochlorid 290° C

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

18	1		Biformiat >400°C
19	1		Diacetat >360°C
20	1 2		Dihydrochlorid 340°C *
21	1 2		Dihydrochlorid 350°C *
22	1 2		Dihydrochlorid 350°C *
23	1		Dihydrochlorid 350°C

809805 1087

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

24	1		Dihydrochlorid 295°C *
25	1		Diformiat 380°C *
26	1 2		Dihydrochlorid 340°C
27	1		Dihydrochlorid 315°C *
28	1		Dihydrochlorid 350°C *

809805: 1087

ORIGINAL INSPECTED

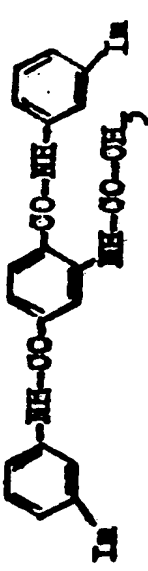
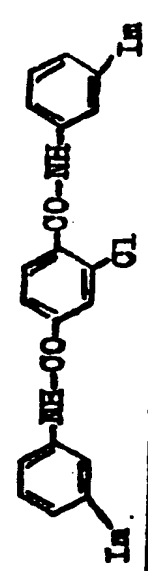
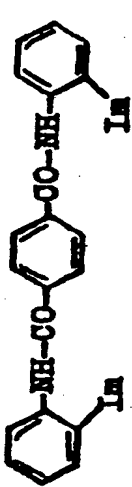
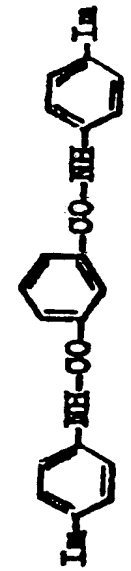
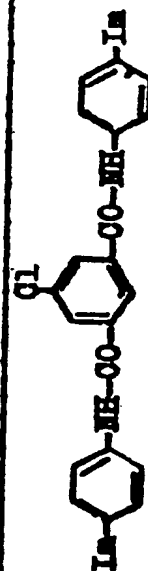
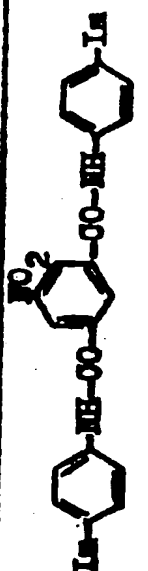
29	1		Dihydrochlorid 280°g *
30	1		Dihydrochlorid 360°g *
31	1		Dihydrochlorid 350°g *
32	1		Dihydrochlorid 400°g
33	1		Diformiat 360°g *
34	1		Dihydrochlorid 340°g
35	1		Dihydrochlorid 296°g *

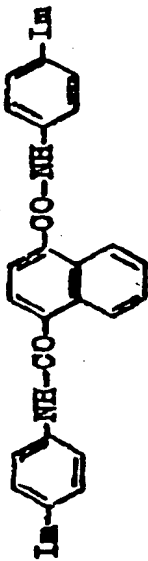
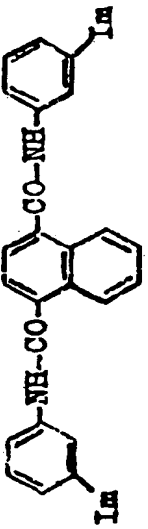
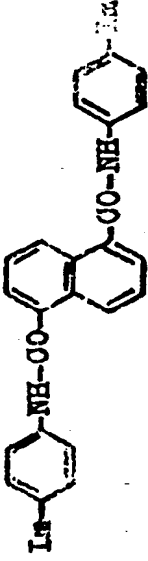
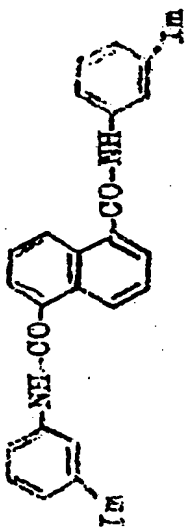

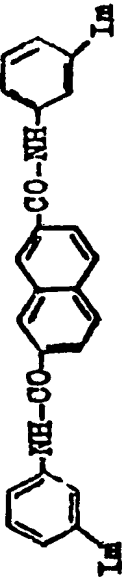
Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

36	1		Dihydrochlorid 300°C
37	1		Diformiat 260°C
38	1		Dihydrochlorid 280°C
39	1		Dihydrochlorid 255°C
40	1		Dihydrochlorid 310°C
41	1		Dihydrochlorid 260°C

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

42	1		Dihydrochlorid 350°C *
43	1		Dihydrochlorid 345°C *
44	1		Dihydrochlorid 360°C
45	1		Dihydrochlorid 340°C *
46	1		Dihydrochlorid 282°C
47	1		Dihydrochlorid 365°C *

. 809805 1087

ORIGINAL REPORTED

Tabelle I (Fortsetzung)


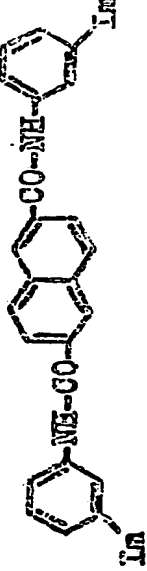

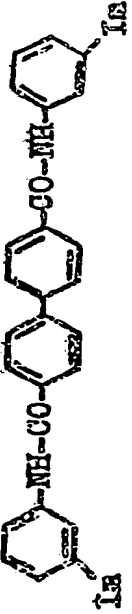

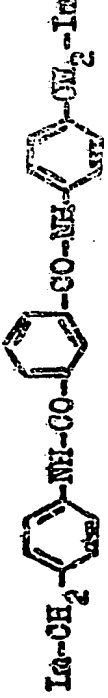

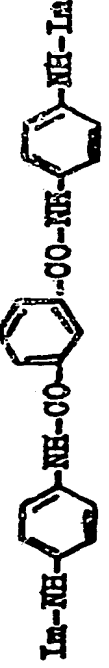
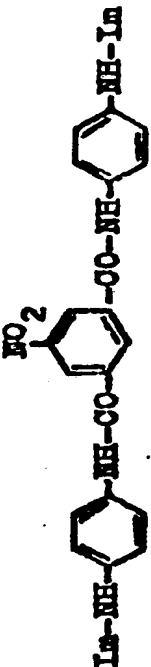
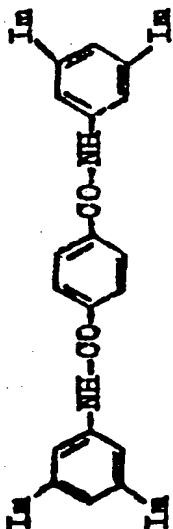
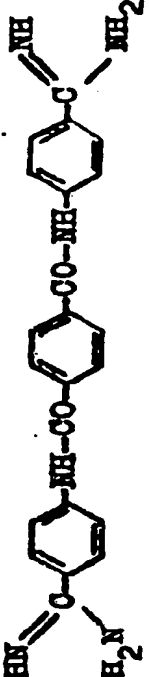
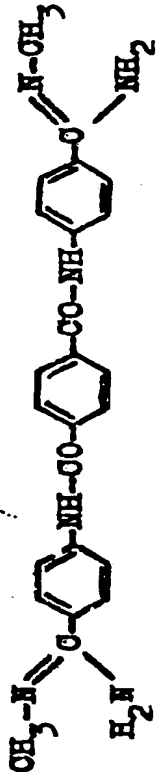
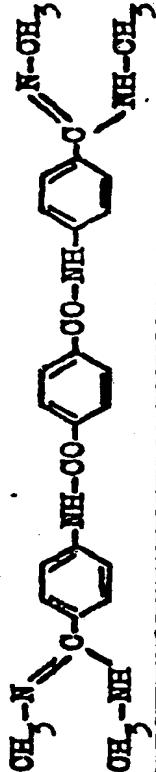
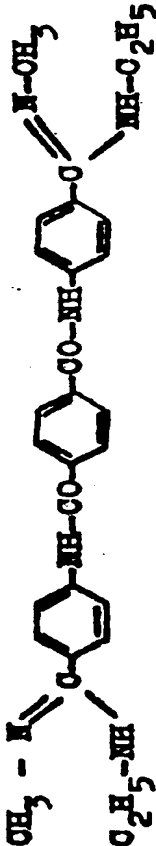
48	1		Dihydrochlorid 360°C *
49	1		Dihydrochlorid 240°C
50	1		Dihydrochlorid 390°C *
51	1		Dihydrochlorid 350°C *
52	1		Dihydrochlorid 320°C *
53	1		Dihydrochlorid 210°C
54	1		Dihydrochlorid 320°C *
55	1		Dihydrochlorid 340°C *

Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

56	1		Dihydrochlorid 240°C
57	1		Tetrahydrochlorid 250/285°C
58	2		Dihydrochlorid 365°C *
59	2		Dihydrochlorid 365°C *
60	2		Dihydrochlorid 380°C *
61	2		Dihydrochlorid 348°C *

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

62	2		Dihydrochlorid 34500
63	2		Dihydrochlorid 34600
64	2		Dihydrochlorid 32500
65	2		Dihydrochlorid 34000 *

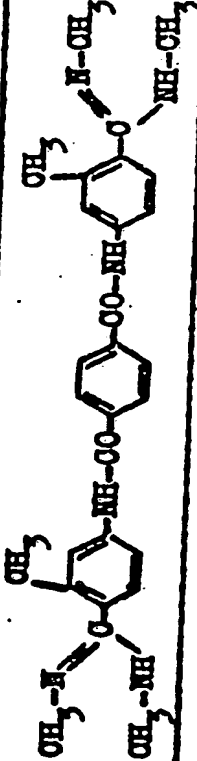
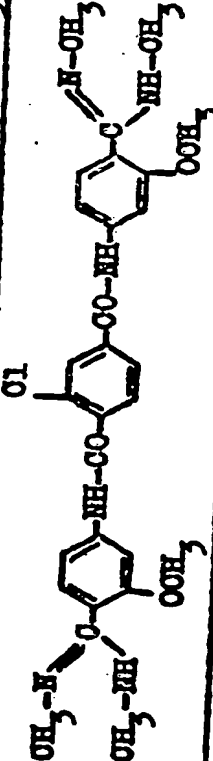
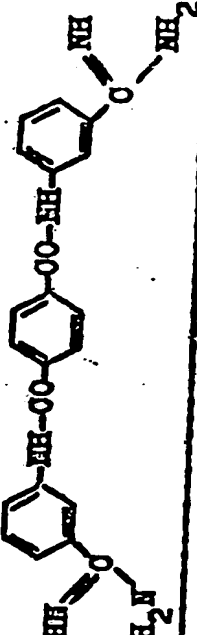
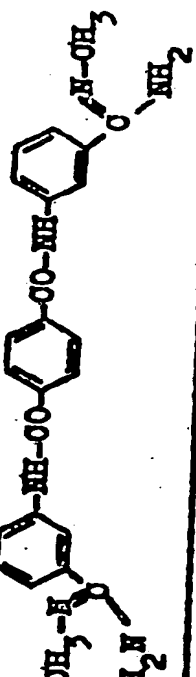
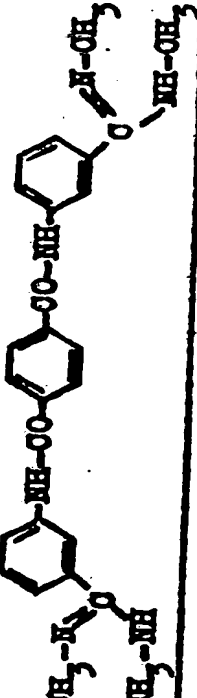
1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

66	1 2		Dihydrochlorid ab 340°C Braun- färbung
67	1 2		Dihydrochlorid 410°C *
68	2		Dihydrochlorid 360°C
69	2		Dihydrochlorid 208-210°C
70	2		Dihydrochlorid ~ 300°C *
71	2		Dihydrochlorid > 300°C

Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

72	2		Base 270° *
73	2		Dihydrochlorid 308-312°
74	2		Dihydrochlorid 375° *
75	2		Dihydrochlorid wird glasig bei 230°; 260°
76	2		Dihydrochlorid 320° *

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

77	2		Dihydrochlorid 400°C
78	2		Dihydrochlorid 330°C *
79	2		Dihydrochlorid 355-362°C *
80	2		Dihydrochlorid 265°C (glasig)
81	2		Dihydrochlorid 310°C
82	2		Dihydrochlorid 242°C

809805/1087

ORIGINAL RESPECTED

Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

83	2		Dihydrochlorid 140° / 220° *
84	2		Dihydrochlorid 352° *
85	2		Dihydrochlorid 210° *
86	2		Base 260°
87	1		Dihydrochlorid ~310° *
88	2		Dihydrochlorid ~315°
89	4		Dihydrochlorid 362° *

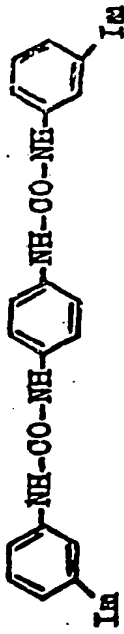
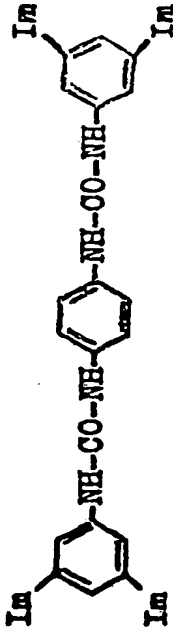
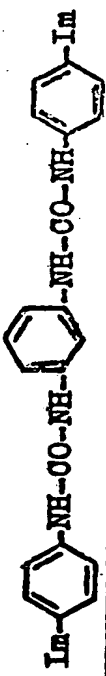
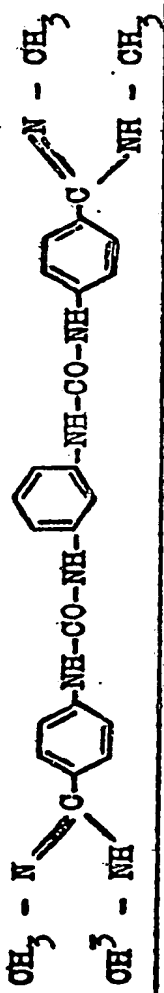
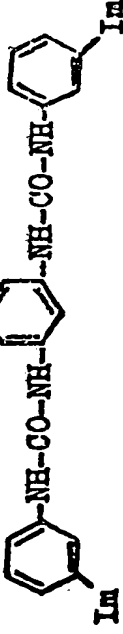
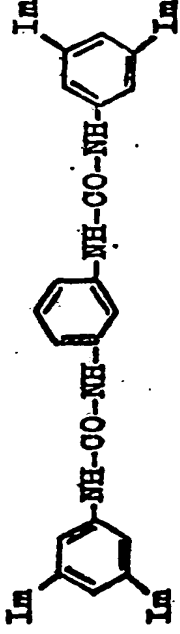
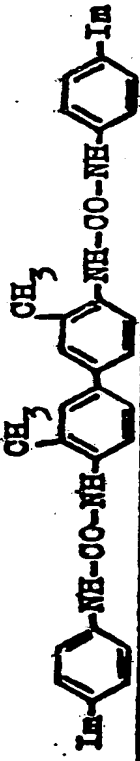
Tabelle I (Fortsetzung)

90	4		Dihydrochlorid 290° *
91	5		Dihydrochlorid > 300° *
92	5		Dihydrochlorid 295°
93	5		Dihydrochlorid 245° *
94	5		Dihydrochlorid 365° *

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

95	4		Dihydrochlorid 2550g *
96	4		Base 2200g *
97	4		Dihydrochlorid 2850g *
98	5		Dihydrochlorid 2200g *
99	4		Dihydrochlorid 2750g *
100	4		Tetrahydrochlorid 2950g *
101	4		Base 2050g

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

102	4		Dihydrochlorid 302°C
103	4		Base 250°C
104	4		Base 195°C *
105	1		Trihydrochlorid 300°C
106	1		Trihydrochlorid 285°C
107	1		Diormiat 400°C

Tabelle I (Fortsetzung)

108	1		Diformiat 395°C *
109	2 3		Dihydrochlorid 300°C *
110	2 3		Dihydrochlorid 300°C *
111	2 3		Dihydrochlorid 280°C *
112	2 3		Tetrahydrochlorid 330°C *
113	2		Tetrahydrochlorid 360°C *

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

114	2 4		Base ~370°C *
115	1		Base 380°C
116	1		Tetrahydrochlorid 300°C *
117	2 4		Base ~330°C *

, 809805 / 1087

ORIGINAL INSPECTED

Beispiel	hergestellt gemäß Beispiel	Produkt	$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right) \text{C} -$	Smp. * unter Zersetzung
118	1		$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right) \text{C} -$	Base 300°C *
119	1		$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right) \text{C} -$	Dihydrochlorid 313 - 317°C
120	1		$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right) \text{C} -$	Base 330°C
121	1		$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right) \text{C} -$	Base 292 - 296°C
122	1		$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right) \text{C} -$	Base 330°C *
123	1		$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right) \text{C} -$	Base >300°C *

1445186 tabelle I (Fortsetzung)

124	1		Base 305-308°C *
125	2		Dihydrochlorid >330°C
126	2		Base ca. 340°C
127	2		Base ca. 320°C
128	2		Base 250°C
129	2		Dihydrochlorid 315°C *
130	2		Base 318°C

809805/1087

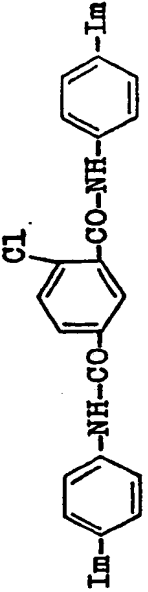
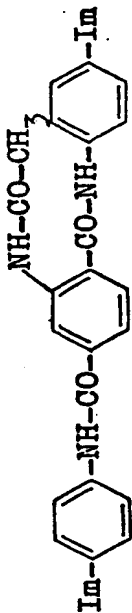
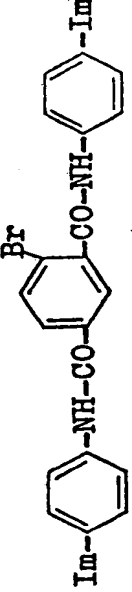
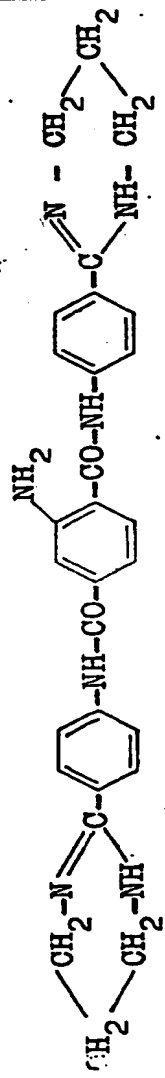
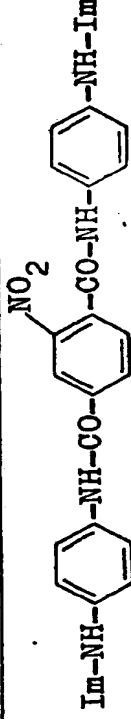
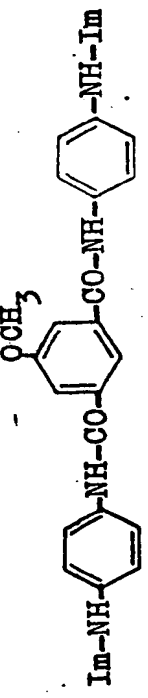
ORIGINAL INSPECTED

Tabelle I (Fortsetzung)

131	2		Dihydrochlorid 335°C
132	2		Base 330°C
133	2		Base 270°C
134	2		Base 271°C
135	2		Base 320°C

1445186

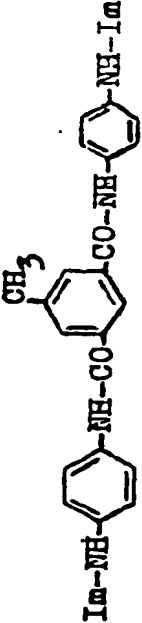




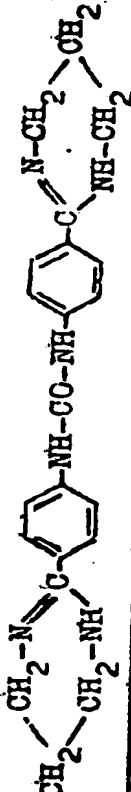
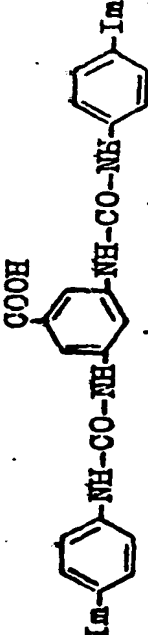
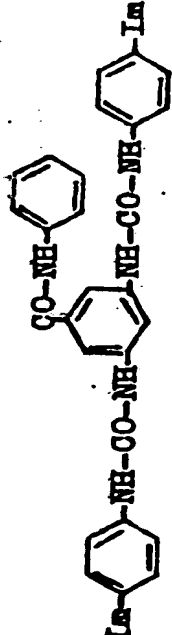
Tabelle I (Fortsetzung)

136	1		Dihydrochlorid 288°C
137	1		Dihydrochlorid 280°C *
138	1		Dihydrochlorid 260°C *
139	2		Dihydrochlorid >330°C *
140	1		Base ca. 360°C
141	1		Base 242-246°C

809805/1087

Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

142	1		Base 256 ⁰ C
143	1		Dihydrochlorid 350 ⁰ C *
144	1		Dihydrochlorid 265 ⁰ C *
145	1		Dihydrochlorid >310 ⁰ C *
146	1		Dihydrochlorid >300 ⁰ C *
147	3		Base 240 ⁰ C *
148	4		Dihydrochlorid 265-270 ⁰ C
149	4		Dihydrochlorid 284 ⁰ C *

1445186

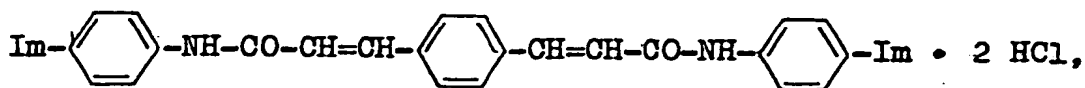
Tabelle I (Fortsetzung)

150	4		Dihydrochlorid 240-250°C
151	4		Dihydrochlorid 255°C
152	4		Dihydrochlorid 245°C *
153	4		Dihydrochlorid 250°C *
154	5		Base 190°C

809805/1087

Beispiel 155

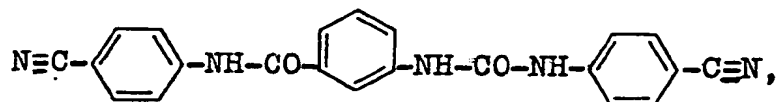
Eine Mischung von 10 Millimol p-Phenyl-diacrylsäure und 22 Millimol p-Aminophenyl-imidazolin-Dihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 100 ml Dimethylformamid und 100 ml Pyridin mit 40 Millimol Cyclohexyl-carbodiimid versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Abscheidung des Reaktionsproduktes beendet ist, was etwa 8 Stunden dauert. Dann filtriert man das Reaktionsgemisch heiss, wäscht den auf dem Filter verbleibenden Feststoff mit heissem Dimethylformamid und trocknet. Man erhält in einer Ausbeute von 98% der Theorie das Dihydrochlorid der Formel



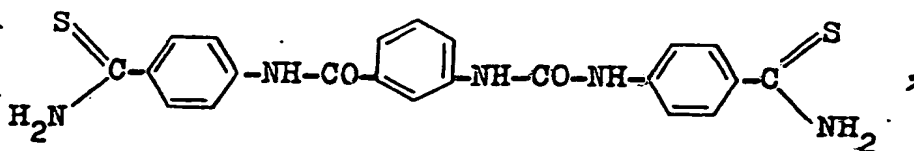
Schmelzpunkt $>300^\circ\text{C}$.

Beispiel 156

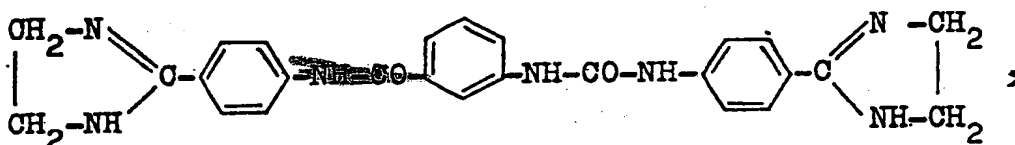
4 g eines Dinitrils der Formel



welches durch Umsetzen von m-Aminobenzoyl-p'-cyananilin mit p-Cyanphenylisocyanat erhalten wurde, werden in einem Gemisch aus 50 ml Dimethylformamid und 10 ml Piperidin suspendiert. In die Suspension wird während 30 Minuten ein mässiger Strom von Schwefelwasserstoff eingeleitet. Darauf giesst man das Reaktionsgemisch in Wasser, filtriert zur Abtrennung des ausgeschiedenen Produktes und wäscht dieses mit Wasser, verdünnter Essigsäure und nochmals mit Wasser. Man erhält 5 g eines Dithioamids der Formel



Schmelzpunkt 242°C. Dieses Zwischenprodukt wird mit 30 g Aethylendiamin vermischt und 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit dem gleichen Volumen Aethanol und filtriert zur Abtrennung des ausgeschiedenen Feststoffes. Zur Reinigung löst man diesen in verdünnter Essigsäure, behandelt in der Wärme mit Kohle, filtriert von der Kohle ab und lässt das klare Filtrat in überschüssige 25%ige Ammoniaklösung einfließen. Das ausgeschiedene Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Man erhält so 4,5 g einer Base der Formel




Schmelzpunkt 295°C (Zersetzung).

In gleicher Weise wie in den vorstehenden Beispielen erhält man aus den entsprechenden Ausgangsstoffen die in der nachfolgenden Tabelle Ia angegebenen Produkte.

Bei- spiel	herge- stellt gemäss Beisp.	Produkt	Smp. * unter Zersetzung
157	155	$\text{Im} - \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}$ $\text{Im} = \left\{ \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \quad \diagup \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right\} \text{C} = \text{N} \left\{ \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \quad \diagup \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right\}$	Dihydrochlorid >300°C
158	159	$\text{CH}_3 - \text{N} = \text{C}(\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}) - \text{N} - \text{CH}_3$ $\text{CH}_3 - \text{N} = \text{C}(\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}) - \text{N} - \text{CH}_3$	Dihydrochlorid >300°C
159	155	$\text{CH}_3 - \text{N} = \text{C}(\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}) - \text{N} - \text{CH}_3$ $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}$	Dihydrochlorid >300°C
160	155	$\text{CH}_3 - \text{N} = \text{C}(\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH} = \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}) - \text{N} - \text{CH}_3$ $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH} = \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}$	Dihydrochlorid >300°C
161	155	$\text{CH}_3 - \text{N} = \text{C}(\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH} = \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}) - \text{N} - \text{CH}_3$ $\text{CH}_3 - \text{N} = \text{C}(\text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH} = \text{CH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}) - \text{N} - \text{CH}_3$	Dihydrochlorid >300°C
162	156	$\text{Im} - \text{NH} - \text{CO} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}$	Base 330°C *
163	156	$\text{Im} - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Im}$	Dihydrochlorid 320-330°C *

1445186

Tabelle Ia (Fortsetzung)

164	156		Dihydrochlorid 295 °C *
-----	-----	---	----------------------------

Bei- spiel	herge- stellt gemäß Beisp.	Produkt	Smp. * unter Ze:
165	1	$\text{Im} - \text{NH} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CO} - \text{NH} - \text{Im}$ $\text{Im} = \left\{ \begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} \\ \quad \quad \\ \text{C} = \text{C} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array} \right\}$	Base °C * >400
166	1		Dihydrochl. 298°C *
167	2		Dihydrochl. 365°C *
168	2		Dihydrochl. 275°C *
169	4		Dihydrochl. 255°C
170	4		Dihydrochl. 292°C *

Tabell Ia (Forts.)

1445186

179	5		Dihydrochlorid 310°C *
180	2		Dihydrochlorid 308°C *
181	2		Dihydrochlorid 280°C *
182	2		Base 290-295°C
183	2		Base >300°C *
184	2		Base 287°C *
185	2		Base >360°C *

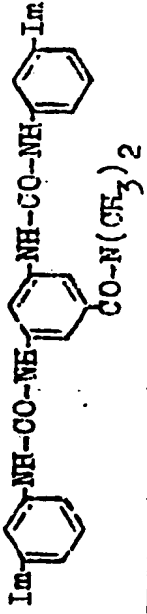
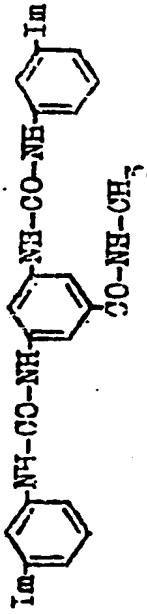


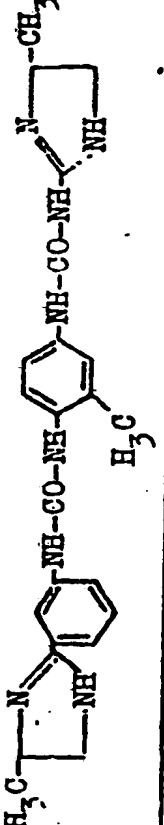
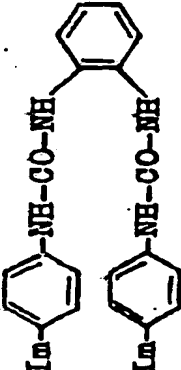
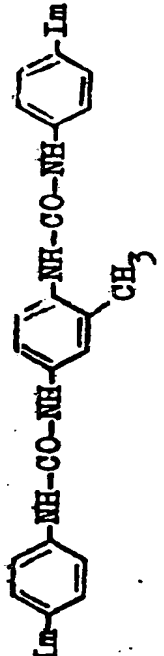
Table 1a (Forts.)

1445186

186	2		Dihydrochlorid 341°C
187	2		Dihydrochlorid 320°C *
188	2		Base > 380°C
189	1		Dihydrochlorid 355°C *
190	3		Dihydrochlorid 330-335°C *
191	4		Dihydrochlorid 284°C
192	2		

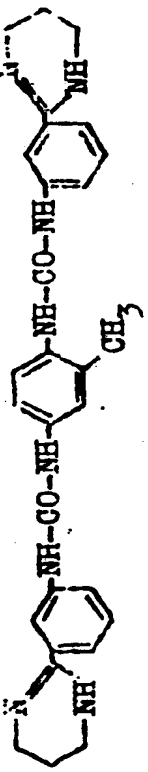
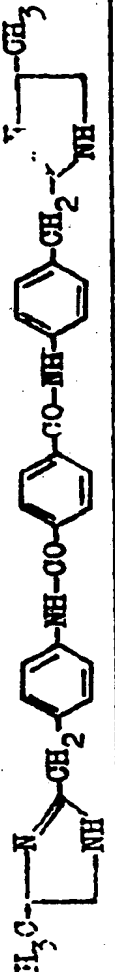
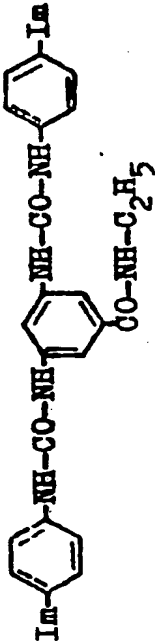
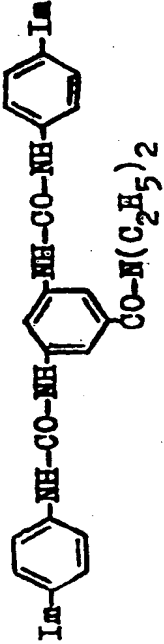
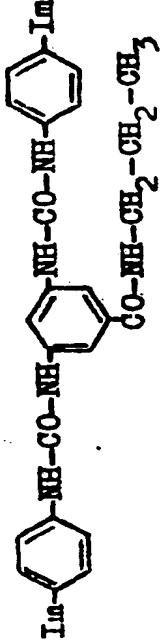
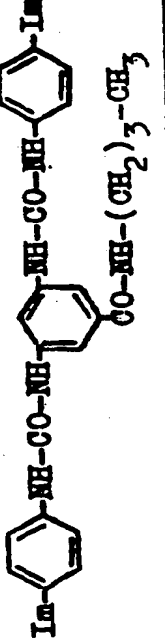

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

193	4		Dihydrochlorid 265°C
194	4		Dihydrochlorid 265°C *
195	4		Dihydrochlorid 360°C *
196	4		Dihydrochlorid 325°C *
197	4		Dihydrochlorid 245°C
198	4		Dihydrochlorid 370°C
199	4		Dihydrochlorid 265°C

1445186

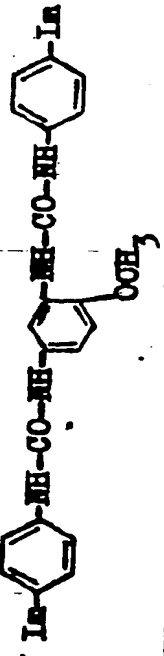
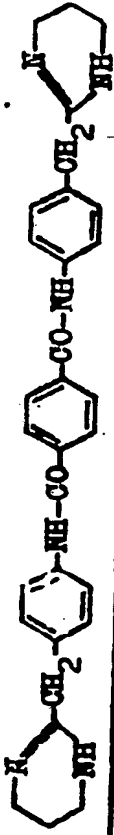
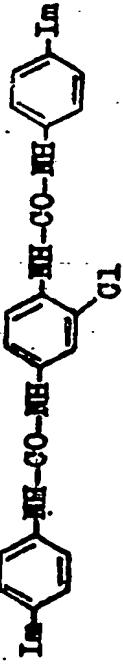

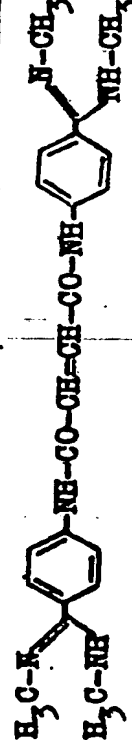
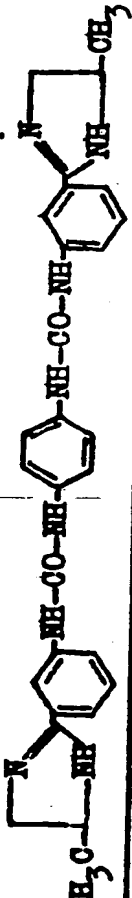
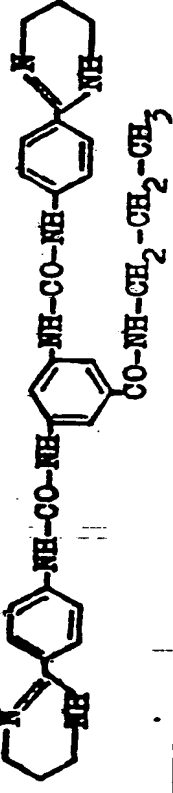
Tabelle Ia (Forts.)

200	4		Dihydrochlorid 280 °C
201	1		Dihydrochlorid 350 °C
202	4		Dihydrochlorid 285 °C
203	4		Dihydrochlorid 280 °C *
204	4		Dihydrochlorid 335 °C *
205	4		Dihydrochlorid 310 °C *
206	4		Dihydrochlorid 295 °C *

809805/1087

Tab 11 Ia (Ports.)

1445186

207	4		Dihydrochlorid 280°C *
208	2		Dihydrochl rid 350°C *
209	4		Dihydrochlorid 300°C *
210	4		Dihydrochlorid 330°C *
211	2		Dihydrochl rid 320°C *
212	4		Dihydrochlorid 255°C *
213	4		Dihydrochlorid 300°C

809806/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

Tabelle Ia (Fortg.)

214	4		Dihydrochlorid 354°C *
215	4		Dihydrochlorid 328°C *
216	4		Base 330°C *
217	3		Dihydrochlorid 293-295°C
218	3		Dihydrochlorid 308-310°C
219	3		Dioxalat 186-188°C/267-270°C *
220	3		Dihydrochlorid 275-280°C *
221	4		Dihydrochlorid 300°C

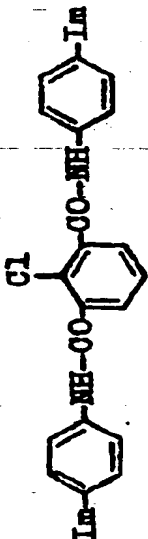
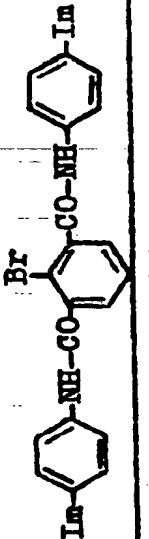
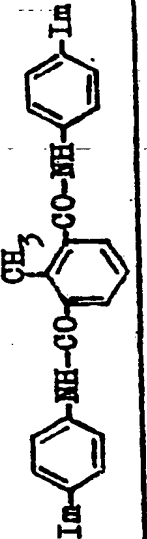
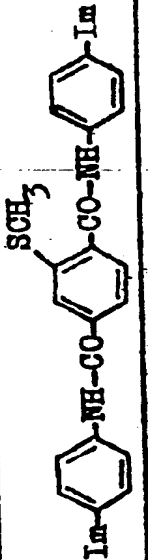
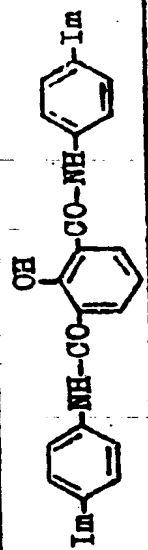
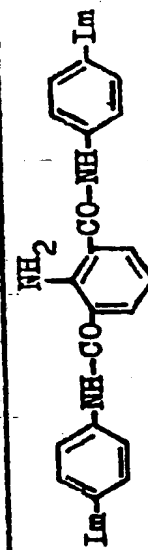
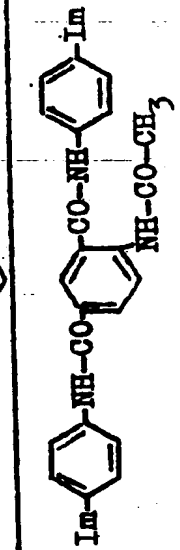
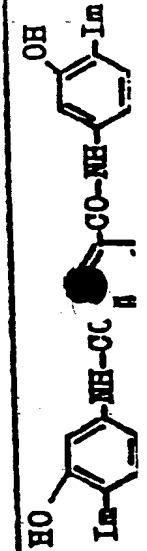
809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

222	5		Dihydrochlorid >300°C *
223	4		Dihydrochlorid >300°C *
224	4		Base 280°C
225	1		Dihydrochlorid 306°C *
226	158		Dihydrochlorid 220°C *
227	1		Base 290°C
228	1		Base 300°C *
229	1		Base 325°C *

1445186

Table Ia (Parts.)

230	1		Dihydrochlorid 310°C *
231	1		Base 315°C *
232	1		Base 285°C
233	1		Base 330°C *
234	1		Base >350°C *
235	1		Base 360°C
236	1		Base >360°C *
237	1		Dihydrochlorid 290°C

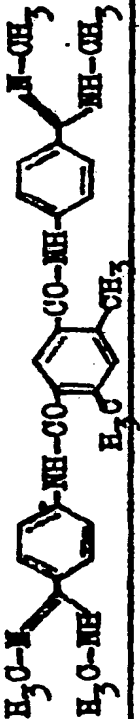
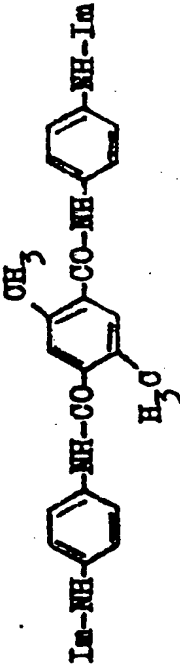
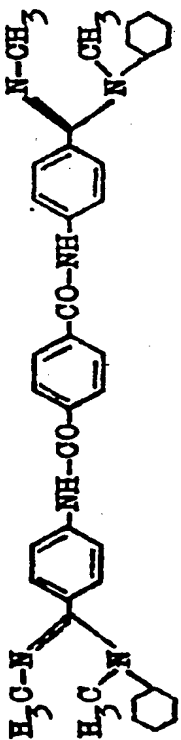
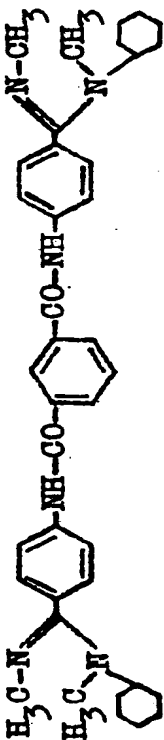
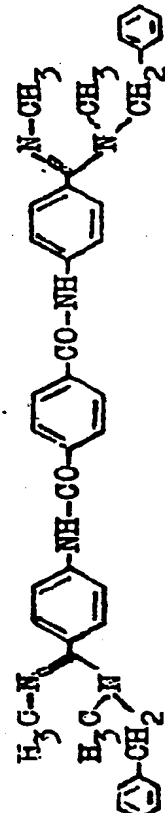
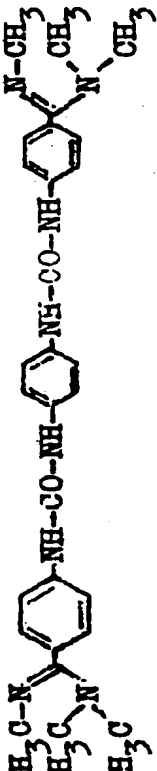
809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

238	2		Dihydrochlorid 330°C
239	2		Dihydrochlorid 348°C
240	1		Dihydrochlorid 304°C
241	2		Dihydrochlorid 348°C
242	2		Dihydrochlorid 230°C
243	1		Dihydrochlorid 317°C

Table Ia (Parts.)

1445186

244	2		2,5-Hydrochlorid 347°C
245	1		Dihydrochlorid 370°C
246	2		Dihydrochlorid 310°C
247	2		Dihydrochlorid 280°C
248	2		Dihydrochlorid 286°C
249	5		Dihydrochlorid 295°C

809805/1087

ORIGINAL DEPOSITED

250	5		Dihydrochlorid 286°C
251	1		Base > 360°C
252	2		Dihydrochlorid 307°C
253	2		Dihydrochlorid 354°C
254	2		Dihydrochlorid 302°C
255	2		Dihydrochlorid 313°C

1445186

Table 1a (Forts.)

256	5		Dihydrochlorid 270°C *
257	5		Dihydrochlorid 280°C *
258	2		Dihydrochlorid 340°C
259	5		Dihydrochlorid 320°C *
260	5		Dihydrochlorid 320°C *
261	5		Dihydrochlorid 265°C *

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

Table Ia (Forts.)

1445186

262	5		Dihydrochlorid 230°C *
263	5		Dihydrochlorid 280°C *
264	5		Dihydrochlorid 260°C *
265	5		Dihydrochlorid 300°C *
266	2		Dihydrochlorid ab 330°C *
267	2		Dihydrochlorid 345°C *
268	5		Dihydrochlorid 330°C

609605/1087

1445186

Table Ia (Forts.)

269	5		Dihydrochlorid 300°C *
270	2		Dihydrochlorid 340°C *
271	2		Dihydrochlorid ab 330°C *
272	5		Dihydrochlorid >340°C *

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

In der folgenden Tabelle II sind Angaben über die tuberkulostatische bzw. cancerostatische Wirkung erfindungsgemäss erhältlicher Produkte zusammengestellt.

Die tuberkulostatische Wirkung wurde in vitro bestimmt durch Messung der niedrigsten molaren Konzentration (Molekulargewicht in mg/ml) des Wirkstoffes, welche eben noch das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis zu hemmen vermag. Die in der zweiten Kolonne angegebenen Werte entsprechen dem negativen Logarithmus dieser geringsten molaren Hemmungskonzentration.

Die cancerostatische Wirkung wurde an Mäusen bestimmt, in welchen künstlich verschiedene Krebsarten hervorgerufen worden waren.

Bei leukämisch gemachten Mäusen (Leukämie 1210*) wurde die Überlebenszeit der mit einem erfindungsgemäss erhaltenen Produkt behandelten Tiere gegenüber unbehandelten Kontrolltieren bestimmt, wobei die durchschnittliche Überlebenszeit der Kontrollen zu 100 % gesetzt wurde. Zum Beispiel bedeutet eine mit der angegebenen Dosis erreichte Überlebenszeit von 200 %, dass die behandelten Leukämie-Tiere doppelt so lang überlebten wie die unbehandelten.

An soliden Tumoren, deren Typus in der dritten Kolonne von rechts angegeben ist, wurden Adenocarcinom 755* (= Ca), Ehrlich Ascites* (= EA) und Sarcom 180* (= Sa) untersucht. Hier wurde das Gewicht der Tumoren von mit erfindungsgemäss erhaltenen Produkten behandelten Tieren mit dem Tumorgewicht von unbehandelten Tieren verglichen, wobei letzteres zu 100 % gesetzt wurde. Eine in der Kolonne rechts angegebene Gewichtsreduktion auf z.B. 27 % bedeutet also, dass das Gewicht der Tumoren behandelter Mäuse lediglich 27 % desjenigen bei den Kontrollen ausmachte.

* Die Angaben beziehen sich auf das beim CCNSC benutzte Klassierungssystem

BAD ORIGINAL

Tabelle II

Produkt genüsse Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
1 (2 HCl)	5,5	25	330			
1 (Base)		30	200			
2 (2 HCl)	5,5	25	330			
2 (Base)		30	200			
4	4,3	165	196			
5	6,1					
7	4,3	15	142			
8		15	219			
13				Ca Sa	2,7 6	27 39
14	5,0			.		
16	5,5	22	125	Ca	45	40
18		15	270			
19		30	320			
20	5,6	5,5	250			
21	5,8	10	350			
22	6,6	20	400			

809805/1087

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Leukämie		Cancerostatische Wirkung		Typus	Solide Krebsarten	
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Dosis i.p. mg/kg/Tag		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
23						Ca	30	68
24			140					
25	6,8	250	180					
26	6,8							
27	6,0							
28	6,2							
29	5,2							
30	6,0							
32	5,5	30	380					
33		30	367			Ca	120	37
34	5,7	315	250					
35	6,1	250	170					
36	5,4							
37	6,8							
40	5,2							
41	5,1							

FAD ORIGINAL

Forts. Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Typus	Solide Krebsart n	
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %			Dosis i.p. mg/kg/Tag
42	6,3	60	175			
44	6,0	110	175			
46	5,7					
48		120	140			
50	5,2					
51	6,6			8a	150	48
52	5,8					
53	5,0					
54	6,8	5	300			
55	5,7	30	180			
56	6,0					
57	6,0					
59	6,0	15	200			
60	7,0	1	200			
61	7,0	3	155			
62	6,0	8	175			

809805/1087

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
63	7,3					
64	7,0					
65	4,8					
67	6,8	21	140			
69	7,4					
72	7,0					
75	5,8					
77	5,8					
78	5,0					
79	5,6					
81				0a	120	59
82	4,9					
83	6,1					
84		19	160			
89	6,4					
90	6,3					

809805/1087

Forts. Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtere- duktion %
92	6,5					
94				8a	125	62
95		330	360			
97	5,8	74	280			
99		25	160			
101	5,8					
102	5,2					
103	6,0					
104	5,8					
106	4,8					
109	6,6	60	140			
111	5,0					
113	5,0			8a Ca	75 70	45 24
117	4,5	300	390			

BAD ORIGINAL

1445186

Produkt- gemäss Polymid	Tuberkulo- statische Wirkung	Ganz statische Wirkung				Solide Krebsarten	
		Leukämie		Typus		Dosis i.p. Gewichtsre- duktion %	
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Tuberkulose- zeit %			Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
126	5,7			MA		0,6	65
120		30	212				
121		60	275				
122	5,2	60	266				
123	5,1						
124		30	193				
125	7,2	30	191				
126	6,8						
127	6,0						
128	7,1						
129	6,7						
130	6,9						
131	7,2						
132	6,9						
133	6,1						
134	5,1						

ORIGINAL INSPECTED

803235 1087

Forta. Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
135	5,5					
136	6,0					
137	7,3	15	271			
138	5,3					
139	6,4	3,7	306			
140	7,0	7,5	148			
141	6,0					
142	6,2					
143	5,3	30	177			
145	5,4					
146		240	252			
147	5,0	60	216			
151	5,6					
156	6,0	240	233			
158	7,2	3,7	248			
159	6,5	60	233			

809805/1087

1445136

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Antituberkulose Wirkung				Solide Krebsarten	
		Dosis 1. P. mg/kg/Tag	Dosis 2. P. mg/kg/Tag	Antituberkulose Wirkung	Antituberkulose Wirkung	Dosis 1. P. mg/kg/Tag	Dosis 2. P. mg/kg/Tag
160	6,0	120	170				
161	5,9	3,7	130				
163	5,6	60	210				
164	5,9	15	210				
165	5,6	31	130				
166	6,7	15	230				
167	6,5	7,5	310				
168	5,6	50	236				
169	6,2	480	192				
170	4,7	50	230				
171	6,9	15	217				
172	6,9	7,5	210				
173	5,6	9	200				
174	6,0	50	157				
175	5,9	31	286				
176	6,5	8	236				
177	5,6	18	202				

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung					Gewichter - duktion %
		Leukämie	Solide Krebsarten				
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag		
178	5,6	60	189				
179		120	205				
180	7,0	6	269				
181	6,6	7,5	171				
182		60	196				
183		150	241				
184		180	256				
185		45	291				
186	7,0	7,5	204				
187	7,0	3,2	238				
188	7,4						
189	6,4						
192		136	480				
193	6,5						
194	6,1						
197	6,5						
198	4,7						

BAD ORIGINAL

809805/1087

Produkt- gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung			
		Leukämie	Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
199	5,0	250			
200	6,2				
201	5,9				
202	5,7				
203	5,4				
204	5,2				
205	4,9				
206	5,1				
207	5,3				
208	6,2				
209	5,1				
210	6,2				
211	5,1				
221	6,4	30			132
223	6,9	4,5			143
224	5,2				
225			9a	125	44

1445136

-70-

Produkt gemäße Beispiel	Klinische Studien Wirkung	Cancerstatistische Wirkung				Lebens- dauer	Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewicht - duktion %	
226	4,9	15	150						
230	5,3								
233	6,7								
235	6,1								
236	6,2								
238	5,0								
239	6,3								
240	6,2								
241	6,2								
242	6,8								
243	5,8								
244	5,4								
245	5,0								
246	6,9								
247	6,4								
248	7,3								
249	6,6								

BAD ORIGINAL

809805/1087

Forts. Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatistische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p., mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p., mg/kg/Tag	G wichter - duktion %
267	7,9					
268	6,3					
269	6,6					
270	7,4					
271	7,9	"	155			
272	6,5					

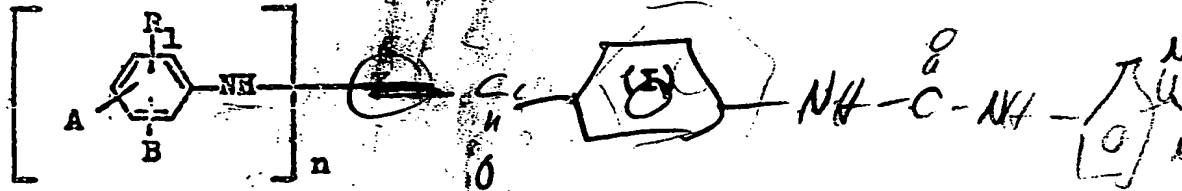
800805/1087

1445186

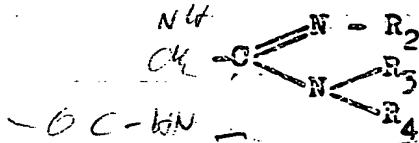
1. Juli 1963
HFB-FE/Go

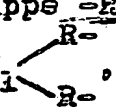
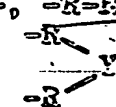

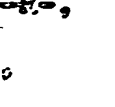
P a t e n t a n s p r ü c h e

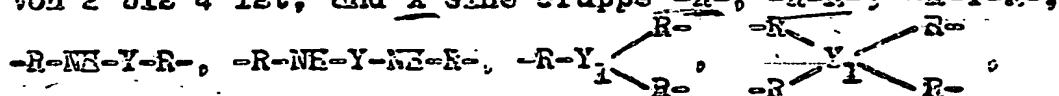
1. Mehrbasische Verbindungen gemäss Formel I:



sowie Salze davon, wobei R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino oder Acetamino-Gruppe oder eine 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe bedeutet; A eine direkt oder über ein Zwischenglied $-NH-$, $-CH_2-$ oder $-NH-CO-$ (wobei A am Stickstoff liegt) mit dem Kern verknüpfte Gruppe



darstellt, in welcher R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Pyridyl- oder Pyrimidylgruppen, gerade oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Hydroxyalkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen oder gerade oder verzweigte Phenylalkylgruppen mit höchstens 10 C-Atomen bedeuten, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkylgruppen eine Methylen-Gruppe ausser derjenigen in α -Stellung zum Stickstoff ersetzt sein kann durch $-O-$, $-S-$, $-NE-$ oder $-N(\text{niedriges Alkyl})-$; oder in welcher R_2 und R_3 gemeinsam eine Äthylen- oder Propylengruppe darstellen, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, welche auch gemeinsam einen Ring bilden können; und in welcher R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet; B eine der Bedeutungen von A oder von R_1 hat; n eine ganz Zahl von 2 bis 4 ist; und X eine Gruppe $-R-$, $-R-R-$, $-R-Y-R-$, $-R-NE-Y-R-$, $-R-NE-Y-NE-R-$, $-R-Y_1$ , $-R-Y_1$ , $-R-Y_1$ , $-R-Y_1$ .



809805/1087

$(-R-)_{\text{m}}-Y_1-Z-Y_1-(-R-)_{\text{m}}$ oder $(R-\text{N}=\text{N})_{\text{m}}-Y_1-Z-Y_1-(-\text{NH}-R-)_{\text{m}}$ darstellt, in welcher ~~R₂ eine Gruppe -CO- oder -CS-~~ ist; Y eine der Bedeutungen von Y₁, Y₂, Y₃ sowie der Kombinationen -Y₁-Y₃-, -Y₁-Y₃-Y₁- und -Y₃-Y₁-Y₃- hat, wobei Y₁ eine ein- oder zweikernige aromatische Gruppe, die gegebenenfalls durch R₅ und R₆ substituiert ist; Y₂ einen 5-gliedrigen heterocyclischen Ring mit einem O-, S- oder N-Atom als Heteroatom oder einen 6-gliedrigen, gegebenenfalls mit Benzol kondensierten heterocyclischen Ring mit 1 oder 2 E-Atomen als Heteroatomen, zum Beispiel Puran, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Diazine, Chinolin, Chinoxalin, Phthalazin und dergleichen; und Y₃ eine Gruppe -C≡C- oder -CH=CH- bedeuten; Z eine Gruppe -N=N-, -NH-R-NH-, -NH-R-Y-R-NH-, -NH-R-NH-Y-NH-R-NH-, -NH-R-(CH₂)_p-R-NH- oder -NH-R-NH-(CH₂)_p-NH-R-NH- ist, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 8 bedeutet; m 1 oder 2 ist; und in welcher R₅ und R₆ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff- oder Halogenatome, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Nitro-, Carboxyl-, Acetyl- oder Carbonsäureamidgruppen, oder schliesslich Alkyl-, Alkoxy-, Acyloxy-, Alkylmercapto-, Alkylamino-, Acylamino- oder Carbonsäureestergruppen mit höchstens 3 untereinander direkt verknüpften C-Atomen bedeuten; mit Ausnahme von Verbindungen, in welchen gleichzeitig X -CO- bedeutet und alle drei Reste R₂, R₃ und R₄ Wasserstoffatome sind.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen entsprechend Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder entsprechende Ausgangsstoffe in an sich bekannter Weise unter Bildung der in den genannten Produkten enthaltenen Amid-, Thioamid-, Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppen reagieren lässt, oder

BAD ORIGINAL

dass man Verbindungen gemäss Formel I, welche an Stelle der Reste A und B in A beziehungsweise B überführbare Gruppen aufweisen, in an sich bekannter Weise behandelt zur Umwandlung der genannten Gruppen in die Reste A und B, wobei das Produkt als Base oder in Form eines Salzes mit einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure gewonnen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der Formel II:

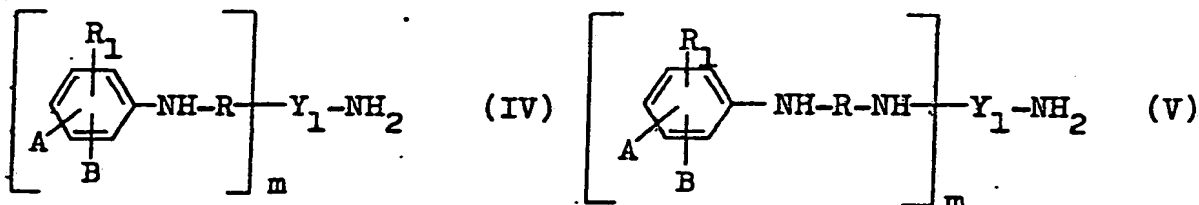


mit einer mehrbasischen Säure der Formel III:



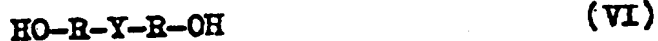
beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen, zum Beispiel mit einem Säurehalogenid, einem gemischten Säureanhydrid, wie dem Anhydrid der Ameisensäure, oder mit einem Ester der Säure, insbesondere einem aktivierten Ester, wie Cyanmethylester, umsetzt.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder zwei Amine der Formeln IV oder V:



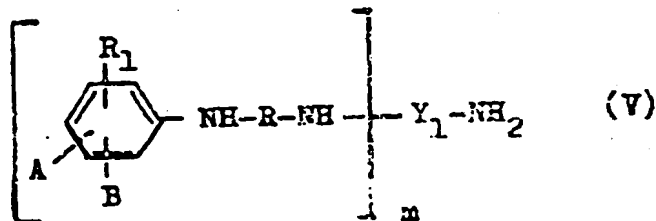
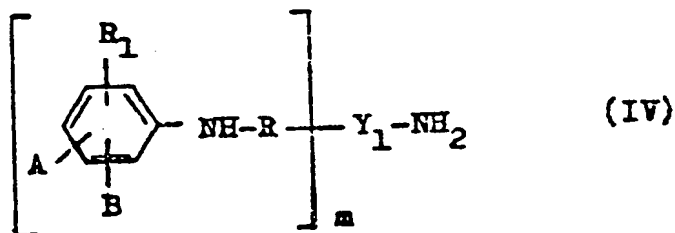
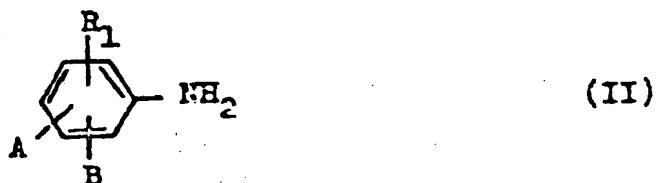
mit einer Dicarbonsäure oder Thiodicarbonsäure der For-

Formeln VI oder VII:



beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Säure, zum Beispiel einem Säurehalogenid, einem gemischten Säureanhydrid oder einem vorzugsweise aktivierten Ester, umgesetzt.

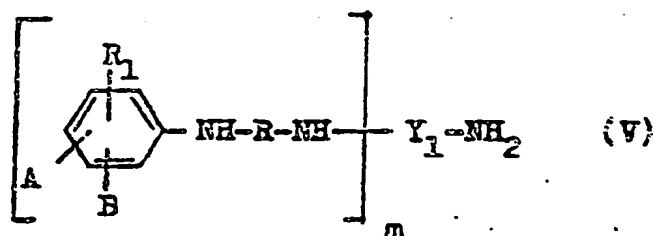
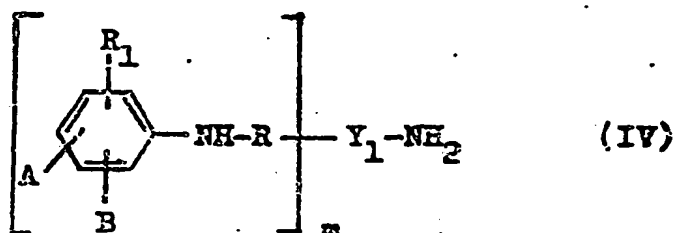
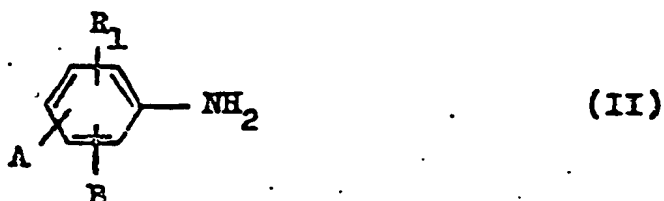
5. Verfahren nach Anspruch 2. dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder zwei Amine einer der Formeln II, IV oder V:



mit Kohlensäure beziehungsweise einem reaktionsfähigen Kohlensäurederivat, wie Thioester, mit einer entsprechenden Thioverbindung, insbesondere Thiophosgen, oder mit Schwefelkohlenstoff umgesetzt.

ORIGINAL

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung einer der Formeln II, IV oder V:



mit einer Verbindung einer der genannten Formeln II, IV oder V, worin aber die Aminogruppe ($-\text{NH}_2$) durch eine Isocyanatgruppe ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$) oder durch eine Isothiocyanatgruppe ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$) ersetzt ist, umgesetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diisocyanat oder ein Diisothiocyanat der Formel VIIIA:

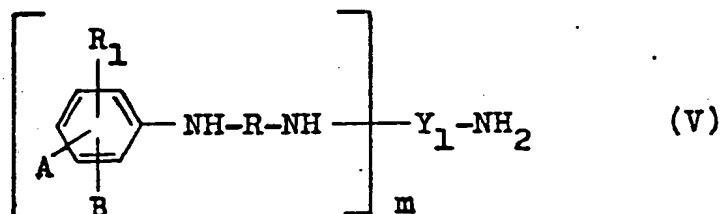
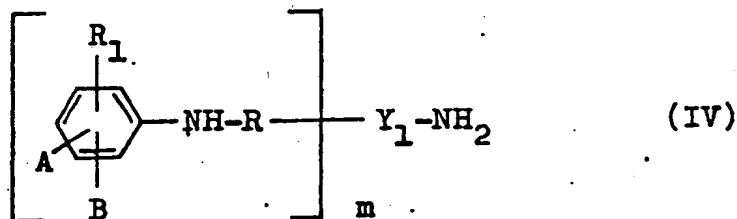
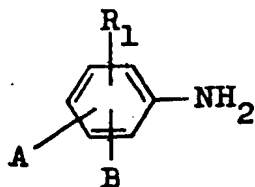


mit einem oder zwei Aminen der Formeln II, IV oder V:

BAD ORIGINAL

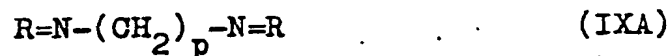
1445186

(II)

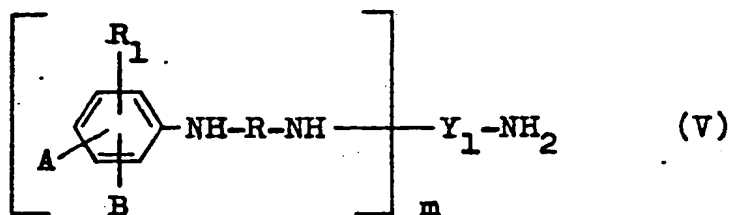
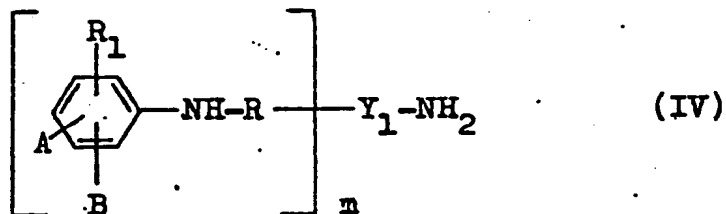


umsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diisocyanat oder ein Diisothiocyanat der Formel IXA:



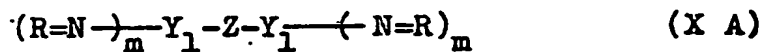
mit einem oder zwei Aminen der Formeln IV oder V:



umsetzt.

809805/1087

9. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Di- oder Tetraisocyanat beziehungsweise -isothiocyanat der Formel XA:



mit einem oder mehreren Aminen der Formel II:

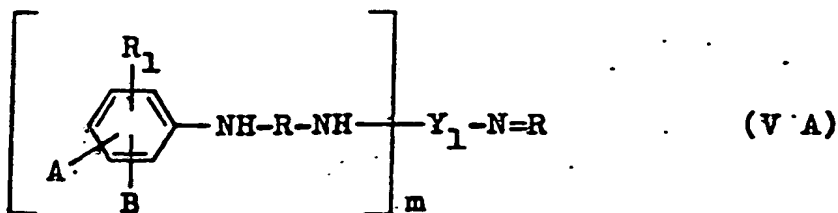
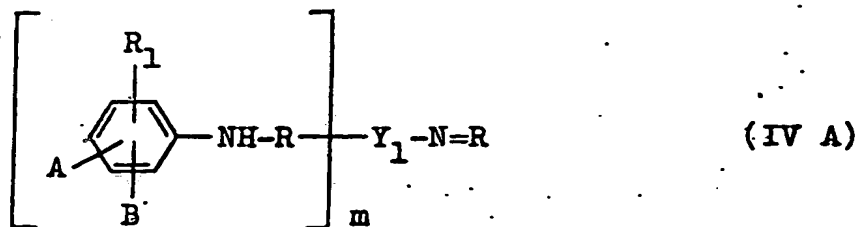
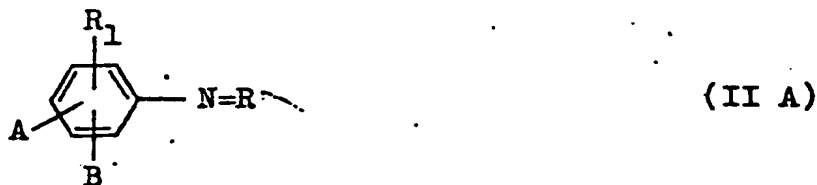


umsetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diamin der Formel VIIIB:



mit einem oder zwei Isocyanaten beziehungsweise Isothiocyanaten einer der Formeln IIA, IVA oder V A:

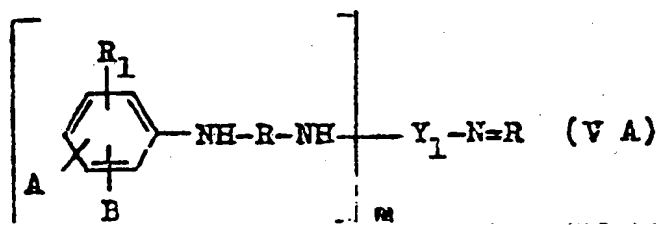
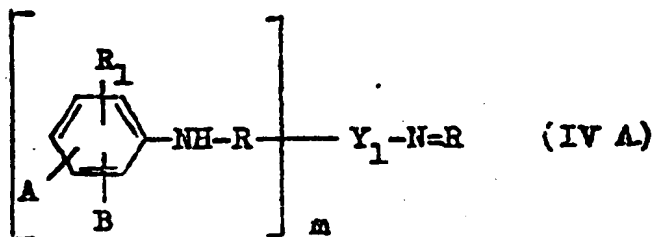


umsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diamin der Formel IX B:

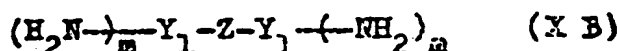


mit einem oder zwei Isocyanaten beziehungsweise Isothiocyanaten einer der Formeln IV A oder V A:



umsetzt.

12. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diamin oder Tetraamin der Formel I B:



mit einem oder mehreren Isocyanaten beziehungsweise Isothiocyanaten der Formel II A:



umsetzt.

BAD ORIGINAL